

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 537 896 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
08.06.2005 Patentblatt 2005/23

(21) Anmeldenummer: **04026785.8**

(22) Anmeldetag: **11.11.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61P 3/10, A61K 31/195, A61K 38/06, A61K 31/185, A61K 31/10, A61K 31/7076, A61K 31/375, A61K 31/355, A61K 31/07, A61K 31/095, A61K 31/685, A61K 31/593, A61K 31/51, A61K 31/525, A61K 31/4415, A61K 31/714, A61K 31/565**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL HR LT LV MK YU

(30) Priorität: **03.12.2003 EP 03027678
27.01.2004 EP 04001650**

(71) Anmelder: **Liebel, Franz-Peter, Dr.
72663 Grossbettlingen (DE)**

(72) Erfinder: **Liebel, Franz-Peter, Dr.
72663 Grossbettlingen (DE)**

(54) **Stoffgemische basierend auf schwefelhaltigen Aminosäuren, Antioxidantien, Phospholipiden und Vitaminen zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des L-Diabetes und/oder assoziierter Erkrankungen**

(57) Die Erfindung ist charakterisiert durch die Verwendung von Substanzen zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des L-Diabetes und/oder assoziierter Erkrankungen. Der L-Diabetes wird definiert als Teil des nicht-autoimmunopathischen und - nach manifester Erkrankung - nicht-adipösen Diabetes mellitus, der charakterisiert ist durch einen zentralnervös falsch niedrig gemessenen Ist-Wert der Blutglucose. Diese Falschmessung entsteht im ZNS durch die Abnahme der intra-/extrazellulären ATP-Konzentration, die nicht durch eine Abnahme der Blutglucose verursacht, aber als solche interpretiert wird. Als Ursachen, die über eine kausale Verkettung die Minderung der cerebralen ATP-Bereitstellung bewirken, werden UG-

TI-Defekte, ein empfindliches sympathisches System, ein IgM-Defizit und Reaktionen auf unverträgliche Nahrungsmittel postuliert.

Das Arzneimittel ist eine Kombination aus sechs Teilarzneimitteln, wobei die Stoffauswahl strikt anhand des pathogenetischen Kausalkonzepts des L-Diabetes getroffen wird, zur Besserung der dort deklarierten pathophysiologischen Zustände. Verwendet werden Substanzen gegen die Verminderung der Phase II-Konjugationen (schwefelhaltige Aminosäuren) sowie Stoffe, die der Abnahme der ATP-Erzeugung und dem Nachlassen der neuralen Funktionen entgegenwirken (Antioxidantien, Phospholipide und Vitamine).

EP 1 537 896 A1

Beschreibung**A) Verwendbarkeit der Erfindung**

5 [0001] Die Erfindung wird verwendet zur Prophylaxe und Therapie des hier so benannten L-Diabetes und der damit assoziierten Erkrankungen. Der L-Diabetes wird definiert als Teil des nicht-autoimmunopathischen und - nach manifester Erkrankung - nicht-adipösen Diabetes mellitus, der charakterisiert ist durch einen zentralnervös falsch niedrig gemessenen Ist-Wert der Blutglucose. Diese Falschmessung entsteht im ZNS durch die Abnahme der intra-/ extrazellulären ATP-Konzentration, die nicht durch eine Abnahme der Blutglucose verursacht, aber als solche interpretiert wird. Als Ursachen, die über eine kausale Verkettung die Minderung der cerebralen ATP-Bereitstellung bewirken, werden Defekte an Enzymen der UDP-Glucuronosyltransferase 1 (UGT1), eine genetisch bedingte oder erworbene Überempfindlichkeit des sympathischen Systems, eine genetisch bedingte oder erworbene Unterversorgung mit IgM und Reaktionen auf unverträgliche Nahrungsmittel postuliert.

10 Da bei 8 % der Kaukasier UGT1A1 und damit verknüpft fast immer auch UGT1A6 sowie UGT1A7 jeweils ohne Wildtyp-Allel vorliegen, ist bei diesem Teil der Bevölkerung mit einem entsprechenden Entgiftungsdefizit zu rechnen.

15 Die verwendeten schwefelhaltigen Aminosäuren erhöhen wirksam die Möglichkeiten zur Sulfatierung, Glutathionkonjugation, Taurinkonjugation und Metallothionein-Synthese, und man erreicht so die Entgiftung von endogenen und exogenen Toxinen. Diese Giftminderung ist bei mangelhafter Glucuronidierung und überbeanspruchtem Sulfatpool von wesentlicher Bedeutung.

20 Es ist beabsichtigt, die fatalerweise im ZNS sich bildende Hypoglykämie-Falschmeldung, verursacht über den Kausalfweg [ATP-Defizit → abnehmende ATP-Registrierung an ATP-sensorischen Kernen → Hypoglykämie-Meldung], zu bessern.

B) Stand der Technik und Vorteile des Verfahrens**Dokument D1: US 2003/078269 A1 (PEARSON DON C. ET AL.)**

25 [0002] Es handelt sich bei D1 um Stoffgemische, die Biguanide und/oder Sulfonylharnstoffe enthalten, zusammen mit anderen aktiven Ingredientien. Diese sogenannten aktiven Ingredientien sind beigelegt "... to prevent and rectify adverse events associated with insulin resistance syndrome and diabetes mellitus,...". Neben der ganz allgemein gehaltenen Absicht, die Progression der Insulinresistenz hin zum Typ 2 Diabetes zu hemmen, werden konkret als widrige Ereignisse die mikro- und makrovaskulären Komplikationen genannt. Die in D1 genannten aktiven Ingredientien mit Überschneidungen in der hier eingereichten Patentanmeldung sind Ascorbinsäure, Taurin, Folsäure, α-Liponsäure, N-Acetylcystein, Selen, Zink, Thiamin und Tocopherole.

35 Fehlende Übereinstimmung:

40 [0003] Das konkurrierende Dokument enthält kein pathogenetisches Kausalkonzept des Diabetes mellitus Typ II, das mit dem Pathogenesekonzept der hier eingereichten Patentanmeldung Übereinstimmungen aufweisen könnte. Die Stoffgemische des konkurrierenden Dokuments sind an keiner Stelle mit der Stoffkombination identisch, die in der hier eingereichten Patentanmeldung enthalten ist. Vielmehr wird in den eingereichten Ansprüchen 1 bis 8 eine **Kombination** aus genau sechs Teilarzneimitteln zusammengestellt (in den Ansprüchen 9 und 10 wird zugelassen, daß auch ein Teilarzneimittel fehlen kann). Durch die Kombination entsteht ein neuartiges Arzneimittel, dessen Komponenten gleichzeitig an sechs (bzw. fünf) Stellen des L-diabetischen Pathogenesekonzepts zur Wirkung kommen.

45 Kennzeichnend ist auch die Verwendung **injizierbarer Vitaminpräparate**.

Es ist auszuschließen, daß die hier eingereichte Arzneimittelkombination mit Kombinationspräparaten konkurrierender Patentanmeldungen übereinstimmt. Dies ist eine Folge des *neu aufgestellten und im einzelnen deklarierten Entstehungsablaufs* des L-Diabetes, der ausschließlich die Auswahl der Medikamente bestimmt, so daß Übereinstimmungen mit den Präparatkombinationen anderer Patentanmeldungen oder anderer Veröffentlichungen nicht vorkommen.

Dokument D2: WO 02/102360 A2 (DIOGUARDI FRANCESCO S. ET AL.)

50 [0004] Es handelt sich um Stoffgemische, die verzweigtkettige Aminosäuren sowie Threonin und Lysin enthalten, "preferably" ergänzt durch Methionin und Cyst(e)in. Die Absicht ist, die myokardiale Ventrikelfunktion bei Diabetespatienten zu verbessern. Fehlende Übereinstimmung: Ebenso wie in D1.

Dokument D3: WO 02/13814 A1 (REMACLE CLAUDE ET AL.)

[0005] Es handelt sich um Verbindungen, die Schwefel tragen, und dies können Taurin, L-Cystein, L-Methionin oder eine Kombination dieser Stoffe sein.. Die Absicht ist, auf das Inselorgan eine anti-apoptotische und/oder immunmodulatorische Einwirkung zu erzielen
 5 Fehlende Übereinstimmung: Ebenso wie in D1.

Dokument D4: WO 98/35667 (TURNER NICHOLAS CHARLES ET AL.)

10 [0006] Es handelt sich um die Anwendung von NO-Synthasehemmern wie Aminoguanidin zur Behandlung des Typ II Diabetes.
 Keinerlei Überschneidungen mit der hier eingereichten Patentanmeldung.

Dokument D5: XP - 002276743 (JEFFREY C. STEVENS ET AL.)

15 [0007] Es handelt sich um die Substanz RG 12525, die als Xenobiotikum durch die Enzyme UGT1A1 und UGT1A3 glucuronidiert wird.
 Keinerlei Überschneidungen mit der hier eingereichten Patentanmeldung.

20 [0008] Die Genese des Diabetes mellitus Typ II ist derzeit allenfalls in Teilschritten geklärt. Hier wird für eine Teilmenge des nicht-autoimmunopathischen und nicht-adipösen Diabetes ein völlig neues pathogenetisches Kausalkonzept postuliert, das dann konsequenterweise die Medikamentenzusammenstellung vorgibt. Es ist beabsichtigt, die von den Primärursachen ausgehende Krankheitsentwicklung an beliebiger Stelle des pathogenetischen Ablaufs so zu beeinflussen, daß sich der betroffene pathophysiologische Zustand bessert und höchstens noch eingeschränkt kausal fortpflanzen kann. Unabdingbar ist dafür das bisher nicht verfügbare kausale Ablaufschemä.
 25

C) Darstellung der Lösung und Beispiel1. Ursachen

30 [0009] Es kann als gesichert gelten, daß die Entwicklung eines Diabetes mellitus II durch Gendefekte in die Wege geleitet wird, die Primärursachen oder wahrscheinlicher Dispositionen darstellen. Aufgrund der vielfältigen Ausprägungen müssen zahlreiche unterschiedliche Ursachen oder Dispositionen existieren. Weiterhin gilt als akzeptiert, daß bestimmten Verlaufsformen ein kybernetischer Hintergrund zukommt, d.h. daß ein konkret fehlgeleiteter Regelkreis der Glucosehomöostase zugrunde liegt.

35 Der L-Diabetes¹⁾ wird definiert als Teil des nicht-autoimmunopathischen und - nach manifester Erkrankung - nicht-adipösen Diabetes mellitus, der charakterisiert ist durch einen zentralnervös falsch niedrig gemessenen Ist-Wert der Blutglucose. Diese Falschmessung entsteht im ZNS durch die Abnahme der intra- / extrazellulären ATP-Konzentration, die nicht durch eine Abnahme der Blutglucose verursacht, aber als solche interpretiert wird. Als Ursachen, die über eine kausale Verkettung die Minderung der cerebralen ATP-Bereitstellung bewirken, werden Gendefekte an Enzymen
 40 der UDP-Glucuronosyltransferase 1 (UGT1), eine genetische oder erworbene Überempfindlichkeit des sympathischen Systems, eine genetisch bedingte oder erworbene Unterversorgung mit Immunglobulin M (IgM) und Reaktionen auf unverträgliche Nahrungsmittel postuliert. Es ist nicht entschieden, in welcher Kombination und Ausprägung die ursächlichen Faktoren vorliegen müssen; weitere, die ATP-Erzeugung mindernde Einflußgrößen werden als Ursachen nicht ausgeschlossen.

45 **Hypothetisch wird angenommen, daß die Versorgung des Gehirns mit Glucose durch ATP-sensorische Zentren gemessen wird, so daß sich bei einer Abnahme der intra- / extrazellulären ATP-Konzentration des ZNS die Interpretation "Hypoglykämie" bildet.**

Trifft diese Annahme zu, dann ist mit der Aufdeckung von Pathomechanismen, die cerebrale ATP-Bereitstellungen mindern, der Verlauf des L-Diabetes identifiziert.

50

a) UGT1-Polymorphismen

[0010] Zur Familie der aktiven UGT1-Enzyme werden nach derzeitigen Erkenntnissen im einzelnen UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9 und UGT1A10 gezählt. Diese Enzyme konjugieren Tausende von mehr oder weniger toxischen Substanzen. UGT1A1 glucuronidiert bevorzugt Bilirubin; die Glucuronidierungen der anderen Toxine, vor allem die Entgiftung der einem besonderen Augenmerk unterliegenden einfachen und komplexen Phenole, sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben (Quelle: [3]).

1) Bezeichnung als L-Diabetes nach dem Patentanmelder Liebel.

Tab.1:

UGT1-Glucuronidierungsaktivität für ausgewählte Substanzklassen.							
	UGT1-Enzym	Phenole, einfach	Phenole, komplex	Amine, primär	Anthrachinone	Cumarine	Bilirubin
5	1A1	1900	420	0	1720	800	400
	1A3	239	299	84	1072	1970	0
	1A4	30	11	540	0	0	2
	1A6	2400	13300	10600	0	1100	0
	1A7	175	480	0	57	220	0
	1A8	1346	2217	42	1534	4970	ND
	1A9	5300	1200	1800	2500	1500	0
	1A10	88	85	0	35	11	ND

[0011] Angegeben sind maximale spezifische Aktivitäten (in picomol pro min und mg Protein), wobei für jede Substanzgruppe eine definierende Substanz verwendet wurde.

[0012] Nichtglucuronidierte und damit verzögert entsorgte Phenole, z.B. die Benzo[a]pyren-Phenole aus der Menge der ubiquitär vorhandenen Polycyclischen Aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK), sind Präkursoren des radikalebildenden Hydrochinoncyclus. Zu beachten ist weiter, daß die UGT1-Familie große Anteile der Phase II-Konjugationen übernimmt, so daß bei einem Mangel an Glucuronidierungskapazität vermehrt schwefelverbrauchende Konjugationen eingesetzt werden müssen, mit der Gefahr einer Glutathiondepletion.

Erhöhte Aufmerksamkeit kommt dem Defektallel UGT1A1*28 zu, dessen Vorliegen eine verminderte Bilirubinglucuronidierung bedeutet. Fast immer treten zusammen mit UGT1A1*28 die Allele UGT1A6*2 und UGT1A7*3 auf, die dann Ursache einer defizitären Amin- und Phenol-Glucuronidierung sind. Deshalb steht für eine molekulargenetische Untersuchung der UGT1-Funktionalität, initiiert durch eine intermittierende Hyperbilirubinämie, zunächst die Suche nach UGT1A1*28 im Vordergrund. Trifft UGT1A1*28 zu, dann ist bei kaukasischen Bevölkerungsgruppen fast sicher mit UGT1A6*2 und UGT1A7*3 zu rechnen, deren Zutreffen durch eine Nachmessung i.a. bestätigt werden wird (vergl. [1]).

Bei homozygotem Vorliegen des Allels UGT1A1*28 kann ein Absinken der Enzymleistung auf 30 % - 60 % der Normalaktivität gegeben sein, bei heterozygotem Auftreten entsteht ein klinisches Bild i.a. nur im Fall extremer Belastung.

[0013] Die UGT-Enzymfamilien sind in Leber und Niere sowie gastrointestinal im Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon lokalisiert, eine geringe Aktivität liegt auch im Gehirn vor. Es besteht eine unterschiedliche, vom jeweiligen Enzym und vom betrachteten Gewebe abhängige Genexpression; die Enzyme UGT1A1 und UGT1A6 zeichnen sich dabei besonders aus, vergl. [3]: "The appearance of UGT1A1, UGT1A6, UGT2B4 and UGT2B7 mRNA showed the most dramatic variability between the different intestinal samples."

Vergl. [2]: "For example, in human stomach, the polymorphic expression of the UGT1A isoforms UGT1A1, UGT1A3 and UGT1A6 has been demonstrated. The variations correlate with a fourfold interindividual variation of glucuronidation activities for a number of phenolic compounds between individuals."

[0014] Aus diesem Grund ist bereits bei intakter UGT-Genausstattung von Person zu Person und von Gewebe zu Gewebe eine unterschiedliche Expression der zur UGT-Familie gehörenden Enzyme zu erwarten. Hinzu kommen dann die variierenden Schädigungen einzelner Enzyme durch untüchtige Allele, die zu einer langen Liste möglicher Defekte gehören, und die hetero- oder homozygot auftreten. Deshalb kann sich die Situation ergeben, daß bestimmte Personengruppen in bestimmten Geweben wegen spezifischer aktivitätsgeminderter UGT1-Enzyme eine dramatisch hohe

Konzentration von einfachen und komplexen Phenolen zu gewärtigen haben, bei einem gleichzeitig normalen oder nur gering erhöhten Bilirubin.

Eine normale oder nur wenig erhöhte Bilirubinkonzentration ist durchaus auch für die Konstellation UGT1A1*28/*28 zu erwarten, da dieser homozygote UGT1A1-Defekt die Enzymleistung zwar auf 30% - 60% herabsetzt, wobei aber für das normal konstituierte Enzym 25% der Aktivität genügen, um eine Bilirubinglucuronidierung innerhalb der Norm zu erreichen.

Nahrungsmangel, Stress und körperliche Anstrengung senken die UGT1A1-Aktivität und erhöhen so Bilirubin. Ein bereits funktionsgemindertes UGT1A1-Enzym reagiert bei Stressbelastung mit deutlicherer Arbeitsverweigerung; es beläßt vermehrt unkonjugiertes Bilirubin in der Zirkulation und kann deshalb als eine Feineinstellung der cytoprotektiven Bilirubinwirkung angesehen werden (vergl.[1]).

55 Außer der Cytoprotektion durch das System Bilirubin/ Biliverdinreduktase kann bei einem UGT1-Defizit ein weiterer, evolutionär bedeutsamer Einfluß bestehen. Betrachtet man als ein Beispiel Isoniazid, so besteht der Wirkmechanismus dieser Substanz darin, daß die NAD-Blockierung und die durch Flavinenzyme kompensatorisch gesteigerte Oxidation des Substratwasserstoffs zu H₂O₂ verantwortlich sind für die Entstehung reaktiver Sauerstoffmetabolite, die wiederum

die DNA, die Enzyme und die zellulären Membranen angreifen. Dadurch werden vor allem die stark proliferierenden Mykobakterien geschädigt.

Solche Sauerstoffradikale sind, um ein weiteres Beispiel zu nennen, auch das Wirkprinzip des gegen Blasenentzündungen verwendeten Hydrochinons *Arbutin*.

Analog zu den Beispielen Isoniazid und Arbutin können bei UGT1-Mangel die unzureichend glucuronidierten Superoxidradikal anionen-erzeugenden Substanzen, etwa die der Substanzklasse der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe zugehörigen Chinone, gegen spezifische bakterielle Angriffe eine wirksame Abwehr bilden. Folgert man weiter, so wären die durch Bakterien verursachten Schäden, zu denen u.U. auch Gefäßschädigungen zählen, im langfristig gemessenen Umfang *verringert*.

b) Überempfindlichkeit des sympathischen Nervensystems

[0015] Bei einem empfindlich reagierenden sympathischen System (ESS) können genetische und/ oder erworbene Ursachen vorliegen. Geht man von einem genetischen Hintergrund aus, so kann angenommen werden, daß psychosozialer Stress überdurchschnittlich schnell eine intensive und lang anhaltende Stressantwort auslöst. Daraus folgen extracerebral erhebliche Veränderungen, aber auch die an der Situationsbewältigung beteiligten Hirnareale sind in ihren Aktivitäten exorbitant gefordert und verbrauchen entsprechend viel ATP. Das Absinken der ATP-Konzentration als Folge von Denkprozessen ist eine physiologische Situation, die jedoch durch eine verringerte Befähigung zur ATP-Erzeugung so verschärft werden kann, daß für die Stressreaktion ein exponentieller Anstieg wahrscheinlich ist.

Aber auch ohne die Annahme genetischer Ursachen läßt sich eine Überreaktion auf Stress begründen:

- Ein bei Stresseinflüssen stets überhöhter zentraler Sympathikotonus kann dadurch gegeben sein, daß frühkindliche Stresserfahrung eine derartige Überempfindlichkeit bewirkt hat. So stellt die Flaschenfütterung für Neugeborene eine ganz außerordentlich hohe Stressbelastung dar, die zur generellen Etablierung einer lebenslang anhaltenden überhöhten Stressbeantwortung führen könnte.
- Die im ZNS gebildete Interpretation "Hypoglykämie" ist der *Stressor par excellence* und zweifellos befähigt, selbst bei geringer Intensität einer echten oder falschen Hypoglykämiedmeldung eine energische Zunahme der Stresshormone herbeizuführen.

c) Selektives IgM-Defizit / Nahrungsmittelintoleranzen

[0016] Eine an der unteren Normgrenze gemessene IgM-Konzentration kann genetisch determiniert oder erworben sein, im letzteren Fall z.B. durch knochenmarkschädigende Wirkungen von Toxinen oder ionisierender Strahlung. Begleitend ist eine Tendenz zu erniedrigter Phagocytoseaktivität der Granulocyten festzustellen.

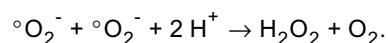
Die vornehmlich intravaskulär erscheinenden Immunglobuline M halten sich auch in der Lamina propria mucosae auf, wobei für die Konzentration $[IgM] < [IgA]$ gilt. Bei einer dauerhaft unzureichenden Intensität der initialen, systemischen, IgM-vermittelten Immunantwort ist bei bakteriellem Angriff eine Schädigung der Enterozyten die logische Folge. Als Ursachen dieser Mukosenschädigung werden bakterielle Proteasen, freie Gallensäuren, hydroxylierte Fettsäuren, Alkohole oder Säuren diskutiert. Durch den an den Enterozyten festzustellenden Verlust der strukturellen Integrität sowie durch veränderte Enzymaktivitäten, gestörte Transportmechanismen und verminderte Permeabilitätsbarrieren entsteht eine entzündlich-atrophische Dünndarmschleimhaut, die zahlreichen Funktionseinschränkungen unterliegt.

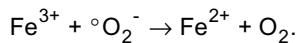
Deutlichen Einfluß auf das intestinale Geschehen ist unverträglichen Nahrungsmitteln zuzuschreiben. Im allgemeinen ist der L-Diabetes *nicht* durch IgE-Antikörper gegen spezifische Lebensmittelbestandteile charakterisiert. Vielmehr handelt es sich um Nahrungsmittelintoleranzen, die keinen IgE-vermittelten Mechanismus besitzen. Ob und welche immunologischen Grundlagen zutreffen ist unbekannt; eine weitgehende Mitbeteiligung des Dünndarms anzunehmen ist jedoch naheliegend.

d) Radikale

[0017] Als Folgeereignisse, entstanden aus den Ursachen a) bis c), besitzen Radikale weiterleitende oder übertragende Funktion; die vielfältigen und unübersichtlichen Möglichkeiten zur Radikalbildung begründen jedoch auch eine Einstufung der Radikale als unabhängige Ursachen.

Der Mangel an Phenolkörper-glucuronidierenden UGT1-Enzymen bewirkt, daß die nichtentsorgten Phenolkörper über den Hydrochinoncyclus vermehrt Superoxidradikal anionen $\cdot O_2^-$ erzeugen, die durch Reaktionen vom Fenton-Typ zu Hydroxylradikalen $\cdot OH$ wie folgt umgesetzt werden:



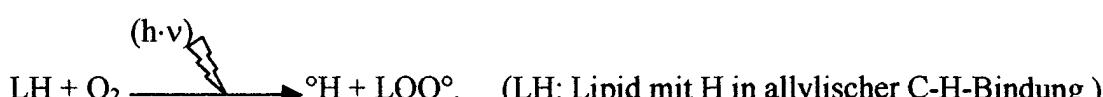


Bei Gegenwart von Sauerstoff werden die besonders aggressiven Hydroxylradikale OH^\cdot sowie Lipidperoxyradikale LOO^\cdot durch *ionisierende Strahlung* auch unmittelbar gebildet, die Hydroxylradikale OH^\cdot sogar *aus purem Wasser* (vergl. [4]):

10



15



[0018] Radikale wirken zerstörend auf Membranlipide, auf SH-Gruppen in Aminosäuren sowie auf Thymin und Guanin in Nukleinsäuren. Die Peroxidation von Membranphospholipiden beginnt mit der Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus der allylischen C-H-Bindung durch die Einwirkung von Radikalen und anderen reaktiven Initiatoren, insbesondere auch unmittelbar durch die Einwirkung *ionisierender Strahlung*. Eine Kettenreaktion wird in Gang gesetzt, die zu Lipidhydroperoxiden und immer neuen Lipidalkyleradikalen führt. Durch Wechselwirkungen zwischen benachbarten Phospholipidmolekülen und im Rahmen von Terminationsvorgängen kommt es zur Bildung von Lipid-Lipid-, Lipid-Protein- und Protein-Protein-Vernetzungen (s. [4], S. 102). Die Folge ist eine Funktionsbeeinträchtigung der membrangebundenen Proteine und der Membranen insgesamt. Schäden an der Myoinositol-Signaltransduktion, den Ionentransportern, den Elektronentransportmolekülen der mitochondrialen Atmungskette und den Arachidonsäure-Abkömmlingen mit ihren Einflüssen auf das Kallikrein-Kinin-Prostaglandin-System sind zwangsläufig.

Besonders betroffen sind Nerven- und Muskelzellen, die sich nicht mehr teilen. Die Erythrocyten verlieren ihre Formbarkeit und thrombosieren Kapillargefäße.

35

[0019] Geht man von Gendefekten als einem disponierenden Hintergrund aus (eben diese Konstellation wird als Basis zugrunde gelegt), so bedarf es für die Manifestation des L-Diabetes eines auslösenden Ereignisses, z.B. einer lang andauernden Belastung durch psychosozialen Stress, durch exogene und endogene Schadstoffe, durch Toxine aus Depotfett bei Hungerkuren oder durch ionisierende Strahlung geringer Intensität aber langer Dauer. Bestehen schließlich - wie es sich beim pathogenetischen Konzept des L-Diabetes zeigt - zahlreiche positive Rückkopplungen (s. Abb. 2), so kann sich der Organismus bei wachsenden Schäden nicht mehr aus dem Teufelskreis befreien. Die sich bildenden pathophysiologischen Zustände werden positiv rückgekoppelt und damit gehalten und verstärkt, hinführend zu einem "point of no return".

2. Pathogenese

45

[0020] Die bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms entsteht durch verminderte Darmmotilität, reduzierte intestinale Drüsensekretion, veränderte Enzymaktivitäten, erhöhte Durchlässigkeit der Permeabilitätsbarrieren und Reaktionen auf unverträgliche Nahrungsstoffe.

50

Aus Lysin, Arginin, Tyrosin, Ornithin, Histidin und Tryptophan ergeben sich durch Decarboxylierung die toxischen Amine Cadaverin, Agmatin, Tyramin, Putrescin, Histamin und Tryptamin. Außerdem wird Tryptophan in einer mehrstufigen Reaktion zu Indol und Scatol (Methylindol) umgewandelt, die nach partieller Resorption und Transport zur Leber mittels Sulfatkonjugation entgiftet werden müssen.

55

Des weiteren entstehen durch bakteriellen Angriff aus der Aminosäure Methionin die *extrem* toxischen Mercaptane wie Methanthiol, Ethanethiol, Dimethylsulfid und Dimethyldisulfid. Aus Phenylalanin und Tyrosin bilden sich toxische Phenole und Phenolderivate, deren Metabolisierung in der Leber u.a. p-Hydroxyphenylacetat und p-Hydroxyphenyllactat ergeben, die durch Veresterung mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure zu detoxifizieren sind.

Als Folge des UGT1-Mangels müssen diejenigen endogenen und exogenen Giftstoffe, die hauptsächlich einer Glucuronidierung unterliegen, mit Hilfe anderer Konjugationen in eine ausscheidungsfähige Form gebracht werden. Hierzu

dienen die Sulfat-, Glutathion- und Taurinkonjugationen mit der unvorteilhaften Nebenwirkung einer starken Beanspruchung des Sulfat- und Glutathionpools. Während UDP-Glucuronsäure nahezu unbegrenzt - allerdings unter Energieverbrauch - produziert werden kann, sind die nur in begrenzter Menge verfügbaren Aminosäuren Methionin und Cystein die Lieferanten der benötigten Schwefelverbindungen. Es zeigt sich eine meßbare Verminderung des reduzierten Glutathions, eine Erhöhung der Glutathionreduktase sowie eine Konzentrationserhöhung jener Toxine, die einer Konjugation mit Schwefelverbindungen bedürfen.

Am Beispiel der in der Nahrung reichlich enthaltenen Phenolcarbonsäuren und ihrer Ester werden die Auswirkungen der Konzentrationszunahmen von Phenolen gezeigt. Zu den Phenolcarbonsäuren gehören u.a. Hydroxyzimtsäuren (z.B. o-Cumarsäure, p-Cumarsäure, Kaffeesäure) sowie Hydroxybenzoësäuren (z.B. Salicylsäure, p-Hydroxybenzoësäure, Protocatechusäure). Ein Ester der Kaffeesäure ist die in vielen Pflanzen enthaltene Chlorogensäure.

Aus Hydroxyzimtsäuren können durch Abbau der Seitenkette über den Weg der β -Oxidation die Hydroxybenzoësäuren entstehen, die wiederum durch Decarboxylierung einfache Phenole ergeben. Für die metabolische Aktivierung der Phenole gilt:

Phenol \rightarrow Hydrochinon \rightarrow (schrittweise Oxidation) p-Benzochinon.

Das p-Benzochinon ist Startsubstanz eines ${}^{\circ}\text{O}_2^-$ -erzeugenden Cyclus:

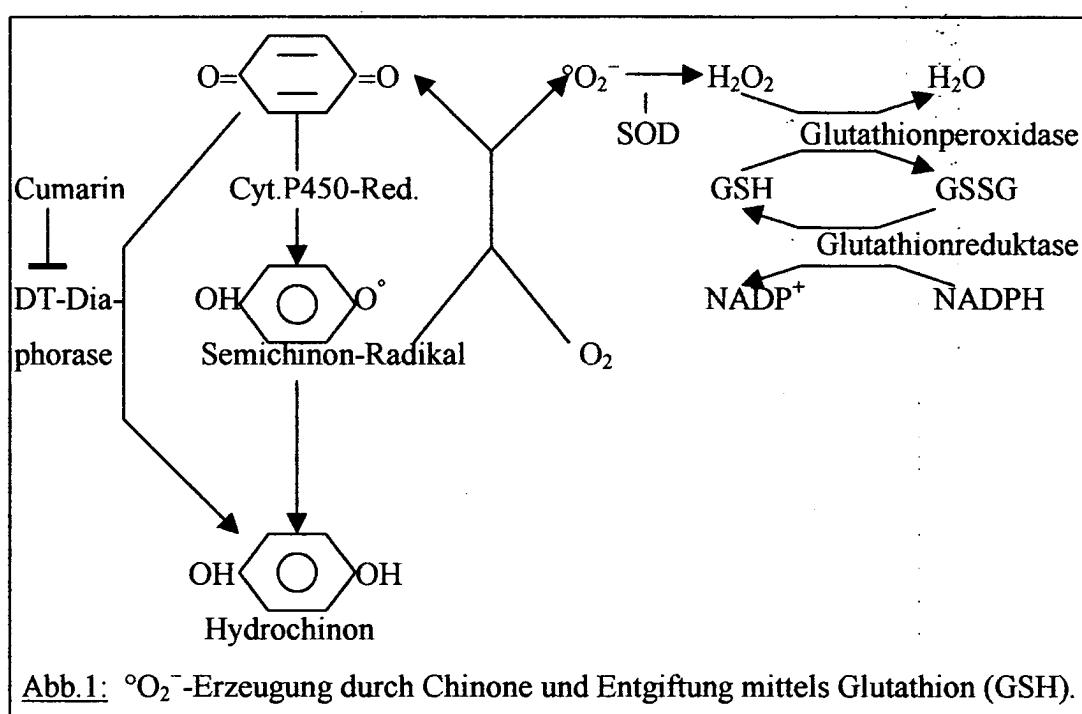
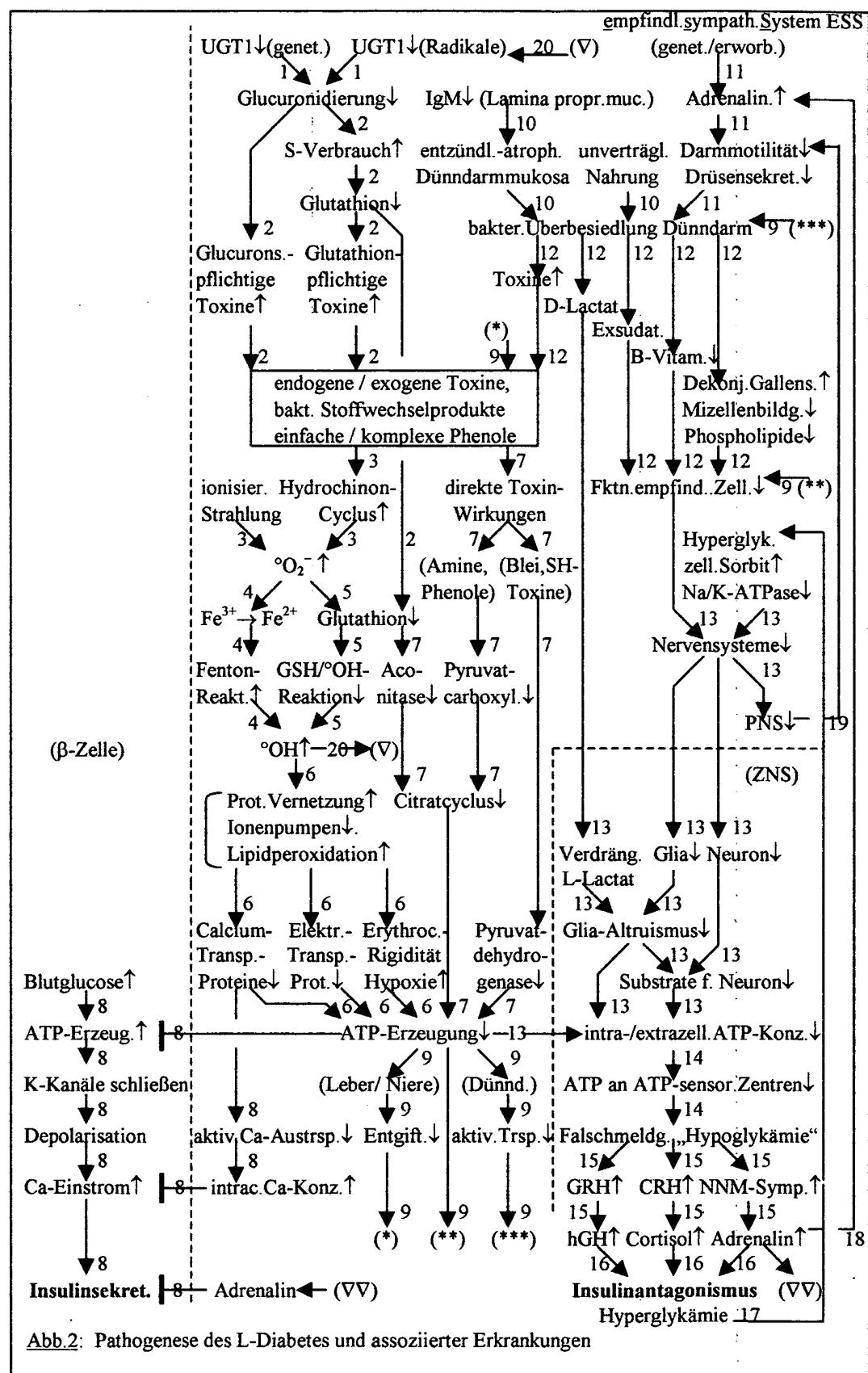


Abb.1: ${}^{\circ}\text{O}_2^-$ -Erzeugung durch Chinone und Entgiftung mittels Glutathion (GSH).

[0021] Die Abb.1 zeigt die Erzeugung des Superoxidradikalions ${}^{\circ}\text{O}_2^-$ am Beispiel des Hydrochinons. Das Prinzip der dargestellten Radikalerzeugung gilt ebenso für weitere Chinone, die etwa durch Oxidation polycyclischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (PAK) entstehen. Wesentliche Erzeuger von ${}^{\circ}\text{O}_2^-$ sind die Benzo[α]Pyren-Phenole, die wegen des Defektallels UGT1A7*3 vermutlich auch in hoher Konzentration vorhanden sind, denn es gilt (vergl. [1]): "UGT1A7*3 combines the allelic variation present in UGT1A7*2 and *4 and leads to the strongest reduction of enzyme activity towards benzo[a]pyrene phenols".

Das detaillierte Schema der Pathogenese des L-Diabetes zeigt Abb.2:



[0022] Die im Ablaufschema der Abb.2 enthaltenen Übergänge bedeuten im einzelnen:

- 1 Ausgehend von dem Vorliegen der Defektkonstellation [UGT1A1*28/*28, UGT1A6*2/*2, UGT1A7*3/*3], sowie unter Beachtung der insbesondere für die UDP-Glucuronosyltransferase sich auswirkenden Radikalenanhäufung (siehe [4], S. 102), kann ein Glucuronidierungsdefizit gefolgt werden.
- 2 Für nichtglucuronidierte Schadstoffe müssen vermehrt schwefelverbrauchende Konjugationen herangezogen werden, so daß der Glutathionbestand abnimmt.
- 3 Nicht oder nur verzögert entsorgte einfache und komplexe Phenole erzeugen über den Hydrochinoncyclus die Superoxidradikal anionen $\cdot\text{O}_2^-$. Auch andere Quellen sind beteiligt, von denen die ionisierende Strahlung als Beispiel dient.
- 4 Die Superoxidradikal anionen $\cdot\text{O}_2^-$ überführen n-wertige Übergangsmetallionen in (n-1)-wertige Metallionen, die dann mit H_2O_2 in einer Reaktion vom Fenton-Typ die besonders aggressiven Hydroxylradikale $\cdot\text{OH}$ bilden.
- 5 Glutathion interagiert mit den Superoxidradikal anionen $\cdot\text{O}_2^-$ und den Hydroxylradikalen $\cdot\text{OH}$ in konkurrierenden GSH- $\cdot\text{O}_2^-$ - bzw. GSH- $\cdot\text{OH}$ -Reaktionen (siehe [4], S. 104); die GSH- $\cdot\text{O}_2^-$ -Reaktion verbraucht Glutathion und benachteiligt bei knappem Bestand die Beseitigung der Zellstruktur aggressoren $\cdot\text{OH}$.
- 6 Die Einwirkungen von Radikalen führen zu Peroxidationen von Membranbestandteilen und zu Funktionsverlusten membrangebundener Proteine. Enzyme, ATP-abhängige Calciumtransportproteine und Elektronentransportproteine der mitochondrialen Atmungskette sind ebenso betroffen wie Bestandteile der Erythrocyten, die dadurch in ihrer Deformierbarkeit bei der Passage von Kapillargefäßen und ihrer Befähigung zum Sauerstofftransport nachlassen.
- 7 Den Citratzyklus definierende Enzyme und anaplerotische Enzyme sind durch Glutathionmangel und direkte Toxinwirkung gefährdet: Die Aconitase enthält Fe(II) und benötigt reduziertes Glutathion, die Pyruvatcarboxylase wird durch Urämietoxine wie Guanidine, Phenole und Amine gravierend beeinträchtigt. Die Pyruvatdehydrogenase und die SH-Enzyme der Glykolyse werden durch Sulfhydrylgruppen-toxische Substanzen inhibiert. Die ATP-Synthese nimmt ab.
- 8 Die physiologische Sekretion von Insulin bei Erhöhung der Blutglucose wird gehemmt, wenn die β -Zellen eine verminderte Befähigung zur ATP-Bildung entwickeln. Eine weitere Sekretionshemmung entsteht, falls defekte Calciumtransportproteine den aktiven Austransport von Calcium aus der β -Zelle nicht bewältigen und ein permanent überhohter intracellulärer Calciumspiegel die Insulinspeicher erschöpft. Hemmenden Einfluß an der β -Zelle besitzt außerdem ein überhohter Sympathikotonus: Das vermehrt auftretende Adrenalin setzt die Insulinsekretion über α_2 -Adrenorezeptoren herab; der bei hohem Sympathikotonus gegenläufig abgesenkte Vagotonus (nicht in Abb.2 eingezeichnet) trägt zur Mangelsekretion bei, da eine modulierende Sekretionserhöhung mittels Acetylcholin und muskarinischer Rezeptoren ausfällt.
- 9 Die verminderte ATP-Erzeugung wird **positiv rückgekoppelt**: ATP-Mangel verringert die Entgiftung durch Leber und Niere (*), mindert die Funktion von Zellen mit hohem Stoffwechsel (**) und beeinträchtigt den aktiven Transport von Proteinen aus dem Darmlumen (**); dadurch werden die Toxinlast und nachfolgend die ATP-Synthese hemmung gehalten und verstärkt.
- 10 Durch eine genetisch bedingte oder erworbene Unterversorgung mit IgM und die Tendenz zu erniedrigter Phagozytosefähigkeit der Granulocyten entsteht eine entzündlich-atrophische Dünndarmmukosa, deren Funktionseinschränkungen bakterielle Überbesiedlungen mitverursachen. **Unverträgliche Nahrungsmittel (im Verdacht: Milchprodukte, Milchpulver, Getreide) bewirken individuell unterschiedlich starke intestinale Reaktionen mit Beteiligung des Dünndarms.**
- 11 Das bei Stresseinwirkung empfindlich reagierende sympathische System erhöht die Adrenalinausschüttung und bewirkt auch unmittelbar über sympathische Fasern (in Abb.2 nicht eingezeichnet) eine Abnahme der Darmmotilität und der Sekretion intestinaler Drüsen; die Bakterienansiedlung im Ileum nimmt zu.
- 12 Die unphysiologische bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms erzeugt Toxine, unter anderem D-Lactat. Es entstehen Verluste durch Exsudation und durch die Entnahme von Vitaminen und Spuren elementen aus dem Chymus für den bakteriellen Stoffwechsel. Die bakteriell dekonjugierten Gallensäuren hindern die Mizellenbildung und die Aufnahme fettlöslicher Vitamine und Phospholipide. Für Zellen mit hohem Stoffwechsel oder Bedarf an spezifischen Substraten, z.B. Phospholipiden für Myelinscheiden, entstehen Funktions einbußen.
- 13 Die generelle Abnahme der ATP-Erzeugung führt auch im Zentralnervensystem zu einer entsprechenden Mangelsituation. Erschwerend kommt hinzu, daß die Neuronen des ZNS auf eine Versorgung mit L-Lactat durch Gliazellen angewiesen sind, die bei hohen D-Lactatspiegeln, erzeugt durch intestinale bakterielle Fehlbesiedlung, gestört ist. Die Glia-Zellen weisen zudem hohe Aktivitäten der Enzyme des Polyolwegs auf, so daß sich bei diabetischer Hyperglykämie vermehrt Sorbit bildet, das die Zelle nicht mehr verlassen kann und eine hyperosmolare Schädigung bewirkt. Die als Folge hoher Glucosekonzentrationen verringerte zelluläre Aufnahme von Inositol mit herabgesetzter Bildung von Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat und nachlassender Aktivierung der Proteinkinase C resultiert in einer Aktivitätsabnahme der Na/K-ATPase.

- 14 Es wird hypothetisch gesetzt, daß ATP-sensorische Gehirnzentren niedrige ATP-Konzentrationen als Ist-Werte erfassen, mit den vorgegebenen Soll-Werten vergleichen und einer Stoffwechselsituation zuordnen, die "Energiemangel" lautet. Da *physiologischerweise* ein Energiemangel durch einen Mangel an Glucose entsteht, wird bei der Registrierung einer verminderte ATP-Konzentration ein Glucosedefizit als Ursache gedeutet und die Alarmsmeldung "Hypoglykämie" ausgegeben.
- 5 15 Die Interpretation "Hypoglykämie", die im Fall einer *durch Radikale und Toxine bewirkten Abnahme der ATP-Erzeugung* eine Falschmeldung darstellt, führt konsequenterweise über die Achse CRH→ACTH→NNR zu Cortisol, über die Verbindung GRH→Hypophyse zu Wachstumshormon (hGH) und über den Nebennierenmark-Sympathikus (NNM-Sympathikus) zu Adrenalin. Nicht in Abb.2 eingezeichnet ist eine von den ATP-sensorischen Gehirnzentren ausgehende Absenkung des Vagotonus; die wegfallende Aktivierung der zum Pankreas führenden vagalen Fasern ergibt, daß eine ansonsten mögliche modulierende Sekretionsstimulation ausbleibt.
- 10 16 ***Trotz eventuell hoher Blutglucosewerte ist es von der Höhe des Defizits an zentralnervös benötigten Energiesubstraten abhängig, in welcher Intensität Glucoseproduktion und Insulinantagonismus weitergeführt werden.***
- 15 17 Positive Rückkopplung: Blutglucoseanstiege führen über die bewirkte Sorbiterhöhung und Na/K-ATPase-Verminderung zurück in den Pathogeneseweg.
- 18 Positive Rückkopplung: Erhöhung des Adrenalins führt über die Hemmung der Darmmotilität und Drüsensekretion zurück in den Pathogeneseweg.
- 19 Positive Rückkopplung: Schäden an peripheren Nerven, insbesondere Darmnerven, führen über die gehemmte Darmmotilität zurück in den Pathogeneseweg.
- 20 20 Positive Rückkopplung: Radikale↑ → UGT1↓ → Toxinlast↑ → Radikale↑.

[0023] Trotz kausaler Zuordnungen zeigt die Abb.2 kein Kausalnetz, da kausale Netzwerke keine geschlossenen Kreisläufe aufweisen. Aus diesem Grund liegt auch kein sogenanntes L-Netz vor, das darüber hinaus ausschließlich pathophysiologische Zustände als Netzknoten zuläßt (siehe [5]). Dennoch gelten auch für das kausale Ablaufschema der Abb.2 wesentliche Strukturprinzipien der L-Netze:

Ein Übergang ($A \rightarrow B$) besitzt Hemmungsmechanismen, die der Entstehung von B entgegenwirken und die Bildung von B unter Umständen zeitweise auch ganz vereiteln. Die Hemmungsmechanismen selbst sind ebenfalls hemmenden Einflüssen ausgesetzt, so daß auch akzeleriert erscheinende Übergänge erklärt sind (siehe hierzu [5], S. 10 - 17).

30 Die Gesamtheit aller Inhibitoren eines einzelnen Übergangs ($A \rightarrow B$) ist im allgemeinen unbekannt. Das abstrahierte Ziel der Medikation ist es, die im Ablaufschema deklarierte Entwicklung eines beliebigen pathophysiologischen Zustands B aus dem kausal davor stehenden Zustand A zu hemmen oder aber die Hemmungsmechanismen des Übergangs dadurch zu aktivieren, daß deren Inhibition aufgehoben wird.

35 So sind die in Abb.2 implizit vorhandenen aber nicht eingezeichneten Inhibitoren beliebiger Vorgänge ($A \rightarrow B$) mitverantwortlich für interindividuelle Abweichungen des Geschehens und zeitlich unterschiedliche Abfolgen.

Die in Abb. 2 aufgezeigten Rückkopplungen bewirken allmählich zunehmende, den ***Alterungsvorgängen*** vergleichbare Funktionseinbußen. Dies führt zu der Feststellung, daß primäre genetische Schäden nicht zwingend erforderlich zu sein scheinen, um die Pathogenese eines L-Diabetes zu starten. Die Erkrankung setzt aber früher und entschieden progressiver ein, wenn Gendefekte als Primärursachen vorliegen oder Mutationen im Lebensverlauf auftreten oder 40 genetische Besonderheiten die Inhibitoren kausaler Übergänge verringern oder außergewöhnlich hohe chronische Belastungen die Inhibition der pathogenetischen Kausalverbindungen zu irgend einem Zeitpunkt herabsetzen.

[0024] Etliche Erkrankungen treten zusammen mit dem L-Diabetes oder auch isoliert auf:

- Cheiropathie,
- periphere Neuropathie,
- distale Muskelatrophie,
- extreme Muskelermüdbarkeit,
- beschleunigte cerebrale Ermüdbarkeit,
- Kataraktbildung,
- retinale Mikroaneurysmen,
- männliche Sexualfunktionsstörungen,
- Urämetoxinsymptomatik,
- Leberfunktionsstörungen und
- portale Hypertension.

55 Das Auftreten des L-Diabetes zusammen mit einzelnen der genannten Erkrankungen ist im allgemeinen die Folge *gemeinsamer Ursachen*, von denen die jeweiligen pathophysiologischen Entwicklungen ihren Ausgang nehmen. In der Liste sind jedoch auch Krankheiten aufgeführt, insbesondere die *Überlastung der Leber und der Nieren, die inte-*

graler Bestandteil des L-diabetischen Kausalkonzepts sind.

Myotonie der Handmuskeln, periphere Muskelschwäche, Katarakte, Hodenatrophie und Diabetes mellitus sind Symptome der - mit 1:7500 allerdings seltenen - Myotonen Dystrophie, die durch eine molekulargenetische Untersuchung differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden kann.

Der L-Diabetes führt im allgemeinen nicht zu Adipositas, da das lipogene Insulin supprimiert wird, und da zudem Hungergefühl und Nahrungsaufnahme durch Stresshormone zurückgedrängt werden. Ein nach klassischem Glucosebelastungstest einsetzender Hyperinsulinismus gehört *nicht* zu den Symptomen des L-Diabetes (bereits prädiabetisch zeigt sich ein Zuwenig an Insulineffekt anhand der Glucosewerte des Tests, die nach einer Stunde den Bereich 250 mg/dl erreichen).

[0025] Beispiele exogener Toxine sind in der nachfolgenden Tabelle genannt. Für die Entgiftung der Substanzen 1) - 10) werden hauptsächlich Glucuronidierungen genutzt, bei UGT1-Defekten zunehmend Sulfatierungen, so daß für die schwefelverbrauchende Entgiftung der Stoffe 11) - 21) nur wenig Schwefel zur Verfügung steht (Lit.: [4]).

Tab.2:

Exemplarische Auswahl exogener Toxine.			
	Toxin	Zufuhr durch:	Hauptsächliche Entgiftung:
1)	Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	Pyrolyseprodukte, kontaminierte oberirdisch wachsende Pflanzen	Glucuronidierung, Sulfatierung, Glutathionkopplung
2)	N-Nitrosoverbindungen	Nitratgedüngte Gemüse	Glucuronidierung
3)	Benzol / Phenol	Atemluft, Lebensmittel, Trinkwasser	Glucuronidierung, Sulfatierung, Glutathionkopplung
4)	Aromatische Amine	Verunreinigte Umwelt	Glucuronidierung, Sulfatierung,
5)	Heterocycl. aromat. Amine	Pyrolyseprodukte	Glucuronidierung
6)	Solanine	Nachtschattengewächse	Glucuronidierung
7)	Dibenzodioxine, Dibenzofurane	Milch, Fleisch, Eier	Nach Hydroxylierung entgiftet durch Glucuronidierung
8)	Pentachlorphenol (PCP)	Verunreinigte Nahrung	Glucuronidierung
9)	Chlorogensäure, Kaffeesäure, Protocatechusäure	Möhren, Sellerie, Kohl, Kartoffel, Kaffee, Schwarztee, Kakao, Wein, Kopfsalat, Endivie	Nach der Metabolisierung zu einfachen Phenolen erfolgt Glucuronidierung
10)	Cumarine	Getreide, Hülsenfrüchte, Möhren, Fenchel, Nachtschatten, Citrus,	Hydroxylierung, dann Glucuronidierung und andere Konjugat.
11)	Acrylamid	Brot, Gebäck, Kaffee, Kakao, Bratkartoffel, Kartoffelchips	Glutathionkopplung
12)	Polychl. Biphenyle (PCB)	Milch, Fleisch, Fisch	Glutathionkopplung
13)	Arsen	Inhalative Aufnahme	Glutathion antagonisiert
14)	Quecksilber	Frischwasser- und Seefische	Glutathion bindet Hg-Salze
15)	Cadmium	Ölsaaten, Spinat, Schokoladen	Cystein (Metallothionein)
16)	Blei	Bleibenzin, Milch, Vit. D-Mangel	Cystein schützt δ-ALA-Dehydr.
17)	DDT	Verunreinigte Nahrung	Glutathion-abh. Abbau zu DDE
18)	Organophosphate	Verunreinigte Nahrung	Glutathion-abh. CH ₃ - Transfer
19)	Patulin	Mehl, Fleisch, braunfaule Äpfel	Hohe Affinität zu Cystein-SH
20)	Penicillinsäure	Lebensmittel, Tierfutter	Führt zu Glutathiondepletion
21)	Trichothecene	Getreide, Tierfutter	Hohe Affinität zu Cystein-SH

3. Diagnostik, Prophylaxe, Therapie

[0026] Günstig ist eine frühzeitige Diagnose anhand der Ursachen oder der Frühsymptome. Die Homozygotie für das Allel UGT1A1*28 verrät sich durch eine leichte Hyperbilirubinämie, die etwa den 2- bis 3-fachen Normwert erreicht.

5 Ist dieses Symptom gegeben, so ist eine molekulargenetische Untersuchung angebracht. Ergibt der Test ein Vorliegen von UGT1A1*28, so ist bei Kaukasiern fast sicher mit den ebenfalls leistungsmindernden Allelen UGT1A6*2 und UGT1A7*3 zu rechnen. Die Messung weiterer UGT1-Isoenzyme vervollständigt die Kenntnis über die vorhandene Glucuronidierungskapazität.

10 Wird die Hyperbilirubinämie begleitet von einer Verringerung des reduzierten Glutathions und einer Erhöhung der Glutathionreduktase, so sind dies deutliche Anzeichen einer unzureichenden Befähigung zur Glucuronidierung, so daß kompensatorisch der Anteil an schwefelverbrauchenden Konjugationen stark erhöht sein kann. Für diese Symptomatik scheint die Defektkonstellation [UGT1A1*28/*28, UGT1A6*2/*2, UGT1A7*3/*3] bereits ausreichend zu sein. Die Messung der Immunglobulinkonzentration i.S. ist Routine. Hyperkortisolismus und Wachstumshormonüberschüß können durch Messung der Plasmakonzentrationen über einen 24h-Zeitraum bestätigt werden. Eine Adrenalinüberhöhung bei Stresssituationen ist anhand der mit dem Urin ausgeschiedenen Metaboliten erkennbar, allerdings ist die 15 Bewertung der Catecholaminmessungen von Veränderungen der ebenfalls zu bestimmenden Schilddrüsenhormonspiegel stark beeinflußt.

15 [0027] Die Bestimmung der Ausscheidungsrate von Noradrenalin (NA) und Adrenalin (A) ist eine Methode zur Identifizierung eines empfindlichen sympathischen Systems (ESS). Es zeigt sich, daß Probanden mit ESS im Verlauf einer 20 24h-Periode NA/A-Quotienten aufweisen, die deutlich niedriger sind als bei gesunden Erwachsenen. Die Schaubilder der NA/A-Quotienten verdeutlichen, daß der Mittelwert bei ESS ca. die Hälfte des Wertes beträgt, den Gesunde erreichen. Zudem ist bei Abwesenheit überhoher Stressempfindlichkeit meistens zu beobachten, daß die NA/A-Kurven weniger abrupte Schwankungen aufweisen (siehe [6]). Als Beispiele dienen die Abb. 3 bis 5:

25

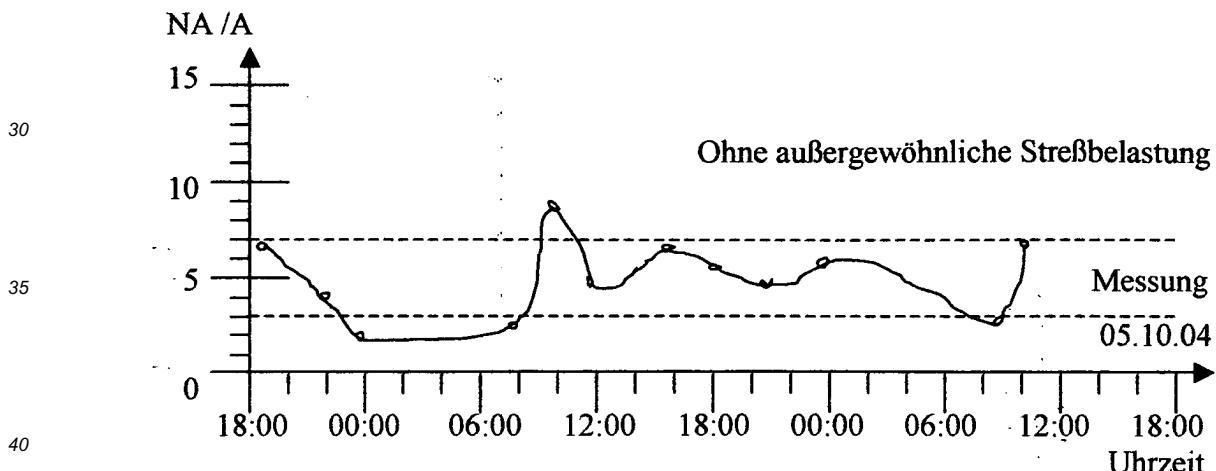


Abb. 3: NA/A-Quotient bei empfindlichem sympathischem System (Beispiel).

45

50

55

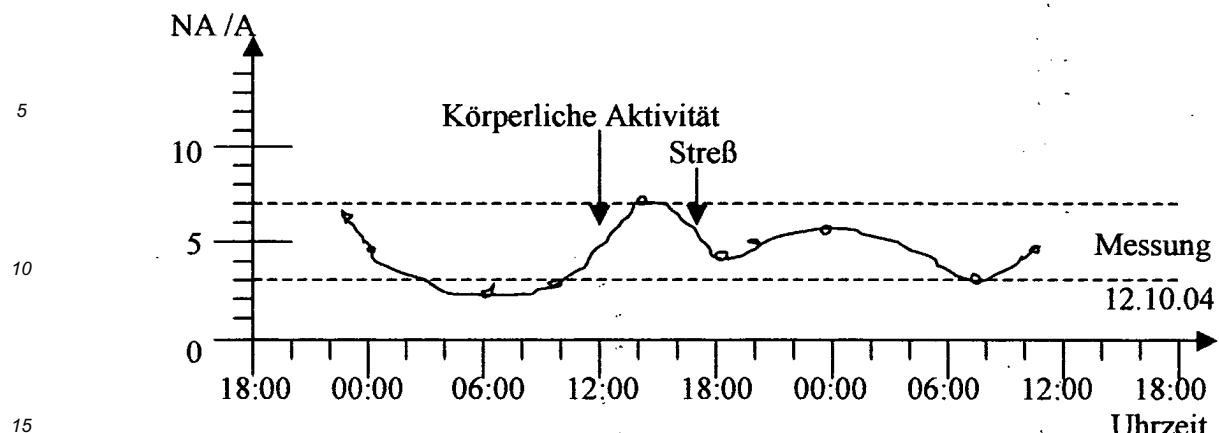


Abb. 4: NA/A-Quotient bei empfindlichem sympathischem System (Beispiel).

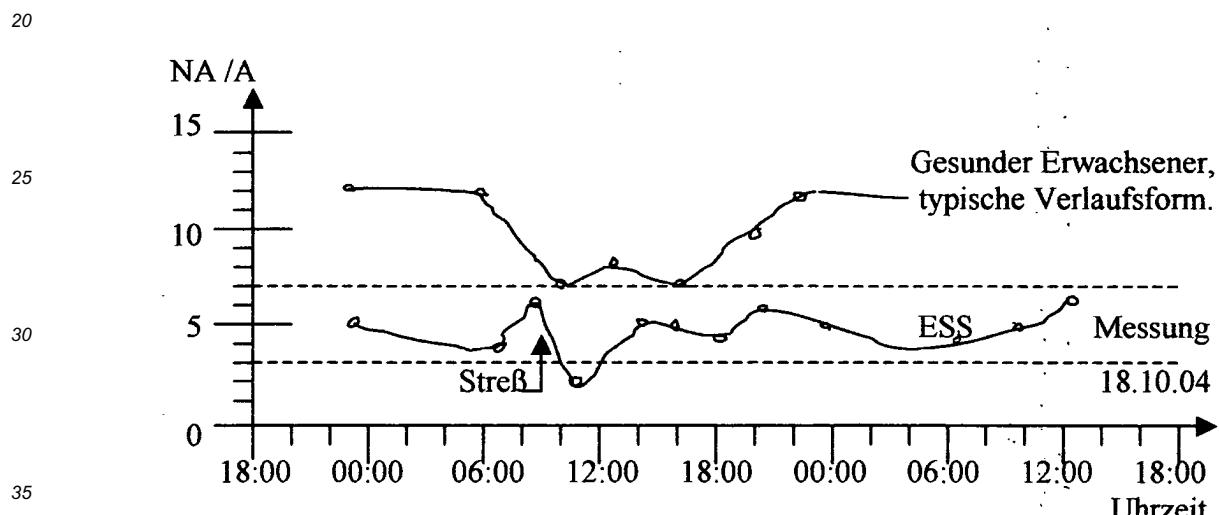


Abb. 5: Beispiel eines NA/A-Verlaufs bei empfindlichem sympathischem System (ESS) mit einem Mittelwert von 5 gegenüber 10 bei Gesunden.

[0028] Der untenen Kurve in Abb. 5 liegt die folgende Meßwertetabelle zugrunde (im Fettdruck die Werte nach $\frac{1}{2}$ -stündiger Streßbelastung durch Zivilprozeß):

Uhrzeit	2345	0730	0915	1100	1440	1610	1830	212C	2350	0710	0940	1300
NA [ng/min]	32,7	18,9	56,6	98,6	21,9	37,2	37,8	42,0	28,9	16,6	45,9	40,2
A [ng/min]	6,2	4,9	8,9	39,7	4,5	7,7	8,5	6,9	5,7	4,0	10,4	6,2
NA/A	5,2	3,8	6,3	2,5	4,9	4,8	4,4	6,1	5,0	4,2	4,4	6,4

[0029] Der in den Abb. 3 bis 5 markierte Bezirk zwischen den NA/A-Werten 3 und 7 ist ein Indikator für die Bereitschaft und Befähigung zu maximaler Konzentration. Personen mit ESS weisen NA/A-Kurven in diesem Bereich auf, ebenso wie Hochleistungssportler vor und während der Absolvierung bedeutender Wettkämpfe (siehe [6]).

[0030] Anzuwenden ist eine Therapie, die an den Ursachen ansetzt, d.h. die der Entstehung von Radikalen und Toxinen entgegenwirkt, und die eine im ZNS entstehende Falschmeldung "Hypoglykämie" vermindert. Dazu muß zuerst die Blutglucose durch **exogenes Insulin** in der Nähe des Normwerts gehalten werden, u.a. um eine hyperos-

molare, durch Sorbit verursachte Beeinträchtigung der Glia-Zellen zu vermeiden. Weiter müssen die Giftstoffe vermindert werden, z.B. die in nahezu allen Pyrolyseprodukten reichlich enthaltenen Substanzen des Hydrochinon-Typs sowie alle Nahrungsmittel, die sich durch Unverträglichkeit auszeichnen. Der Einsatz von Medikamenten mit ungünstigen Nebenwirkungen ist generell kontraindiziert, da eine langdauemde, unter Umständen lebenslange Zufuhr vorzusehen ist.

[0031] Die im pathogenetischen Kausalkonzept des L-Diabetes bedeutsame

1. Überbeanspruchung der schwefelverbrauchenden Phase II-Konjugationen,
2. die intensive Radikaleneinwirkung vor allem durch den verstärkt ablaufenden Hydrochinoncyclus und den Glutathionmangel,
3. die Resorptionsminderung von Phospholipiden sowie
4. die verminderte Aufnahme von fettlöslichen Vitamine und essentiellen mehrfach ungesättigten Fettsäuren infolge gestörter Mizellenbildung,
5. die Minderversorgung mit B-Vitaminen und Spurenelementen als Folge der bakteriellen Verstoffwechselung dieser Substanzen im Dünndarm und
6. die Schädigung der Dünndarmmukosa durch mangelnde IgM-vermittelte Immunabwehr bei bakteriellen Angriffen

werden durch eine *Kombination* von Arzneimitteln wie folgt therapiert:

- Zu 1. Für die Behebung des Defizits an Schwefelverbindungen können N-Acetylcystein, L-Cystin, Glutathion, Taurin, L-Methionin und S-Adenosylmethionin verabreicht werden. Vorsicht ist jedoch geboten, da aus nichtresorbiertem *Methionin* durch bakteriellen Abbau im Colon die *extrem* toxischen Mercaptane entstehen. Geeignet ist N-Acetylcystein, 3 x 200 mg / d.
- Zu 2. Es können, um die Wirkungen der Radikale zu verringern, alle antioxidativ wirkenden Substanzen von Nutzen sein: Vitamin C, Vitamin E, α -Liponsäure, β -Carotin, Selen, Mangan, Rutosid, Hesperidin und Silymarin. *Vitamin E soll per Injektion verabreicht werden, um die bakterielle Überbesiedlung des Dünndarms nicht zu begünstigen.*
- Zu 3. Durch bakteriell dekonjugierte oder hydroxylierte Gallensäuren wird die Mizellenbildung erschwert. Eine daraus resultierende Unterversorgung mit Phospholipiden (Lecithine, Kephaline, Phosphatidylinositol) und Phospholipidkomponenten (Cholin, Inositol) ist durch erhöhte Zufuhr zu beheben.
- Zu 4. Die verminderte Resorption der fettlöslichen Vitaminen A und D sowie der essentiellen Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sollte durch Präparate oder entsprechende Nahrungszusammensetzung ausgeglichen werden. Als Cholagogum eignen sich Extrakte aus Rhizoma Curcumae xanthorrhizae.
- Zu 5. Da die an der Überbesiedlung des Dünndarms beteiligten Bakterien die Aufnahme von B_{12} im terminalen Ileum erschweren, und da sie auch für ihren eigenen Stoffwechsel Vitamine und Spurenelemente aus dem Chymus absorbieren, entstehen zu substituierende Verluste an B-Vitaminen, Folsäure und Zink. *Die Zufuhr der B-Vitamine und der Folsäure erfolgt parenteral, da so das intestinale bakterielle Wachstum nicht gefördert wird.*
- Zu 6. Die Therapie eines entzündlich-atrophischen Dünndarms ist zu versuchen; u.U. bietet das entzündungshemmende und epithelisierungsfördernde Dexpanthenol eine Möglichkeit.

[0032] Ein Stop oder zumindest eine verlangsamte Entwicklung diabetischer Spätfolgen darf erwartet werden. Für eine restitutio ad integrum fehlen die Einwirkungsmöglichkeiten auf die Primärursachen.

[0033] Zur Therapie ungeeignet erscheinen derzeit die vielfach diskutierten *Methylxanthine*: Die Adenosin-empfindlichen P₁-Purinrezeptoren werden durch Methylxanthine geblockt, die ATP-akzeptierenden P₂-Purinrezeptoren bleiben unbeeinflusst. Damit steigt zentral das Verhältnis (P₂:P₁), d.h. das im ZNS registrierte Verhältnis der (ATP:Adenosin)-Konzentration nimmt zu. *Kurzfristig* ist jedoch kein bessernder Einfluß auf die Glucosehomöostase zu erkennen, weil entweder ein Anstieg des (P₂:P₁)-Wertes, herbeigeführt durch eine P₁-Verringerung, richtigerweise nicht als Verbesserung der cerebralen Energieversorgung interpretiert wird, oder weil Purinrezeptoren keine Meßfühler der ATP-sensorischen Gehirnzentren sind.

[0034] Ethanol hemmt die hepatische Gluconeogenese als Folge der intensiven NADH-Produktion und der Überführung des Pyruvats in Lactat. Eine zu kappe ATP-Erzeugung im ZNS kann Ethanol nur dann verbessern, wenn der

Defekt die Ebene der Pyruvatdehydrogenase, d.h. die zentralnervöse Bereitstellung von Acetyl-CoA betrifft: Das aus Ethanol hepatisch produzierte Acetyl-CoA wird bei einem Überschuß in der Leber zu β -Hydroxybutyrat umgesetzt, das nach der Blutpassage die Blut-Hirn-Schranke im Austausch gegen Lactat überwindet; bei der Verstoffwechselung im Gehirn ergibt β -Hydroxybutyrat erneut Acetyl-CoA und stützt so einen eventuell mit genau diesem Substrat unverSORGten Citratcyclus. Da jedoch der hepatisch anfallende Acetaldehyd an reduziertes Glutathion bindet und so die knappe Glutathionverfügbarkeit verschärft, sind allenfalls kleine Mengen Ethanol tolerierbar.

Zitierte Quellen

10 [0035]

- [1] Köhle, C. et al.: Frequent co-occurrence of the TATA box mutation associated with Gilbert's syndrome (UGT1A1*28) with other polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase-1 locus (UGT1A6*2 and UGT1A7*3) in Caucasians and Egyptians. Biochemical Pharmacology 65 (2003), pp 1521 - 1527.
- 15 [2] Tukey, R.H. and Christian P. Strassburg: Human UDP-Glucuronosyltransferases: Metabolism, Expression, and Disease. Annual Reviews Pharmacology Toxicology 2000. 40: 581 - 616.
- [3] Strassburg, C.P. et al.: Polymorphic Gene Regulation and Interindividual Variation of UDP-glucuronosyltransferase Activity in Human Small Intestine. The Journal of Biological Chemistry (2000), Vol. 275, No. 46, pp 36164 - 36171.
- 20 [4] Marquardt, H. und S. G. Schäfer (Hrsg.): Lehrbuch der Toxikologie. BI Wissenschaftsverlag (1994). ISBN 3-411-16321-6.
- [5] Liebel, F.-P.: Berechnung kausaler Strukturen. Pabst Science Publishers Lengerich, Berlin, Bremen (2002). ISBN 3-89967-011-6.
- 25 [6] Zimmermann, E.: Leistung und Schlaf bei Sportlern. Wien. med. Wschr., Jg. 146, Heft 13/14 (1996) S. 280 - 282.

Patentansprüche

30 1. Die Erfindung ist charakterisiert durch die Verwendung von Substanzen zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung des L-Diabetes und/oder assoziierter Erkrankungen; der L-Diabetes wird definiert als Teilmenge des nicht-autoimmunopathischen und - nach manifester Erkrankung - nicht-adipösen Diabetes mellitus, die **gekennzeichnet ist durch** einen im Zentralnervensystem falsch niedrig gemessenen Ist-Wert der Blutglucose, wobei diese Falschmessung entsteht **durch** die Abnahme der cerebralen intra-/ extrazellulären ATP-Konzentration, die nicht **durch** eine Abnahme der Blutglucose verursacht, aber als solche interpretiert wird; mit dem L-Diabetes assozierte aber auch isoliert auftretende Erkrankungen, deren Behandlung **durch** das Arzneimittel ebenfalls erfolgt, sind

- Cheiropathie,
- periphere Neuropathie,
- distale Muskelatrophie,
- beschleunigte Muskelermüdbarkeit,
- beschleunigte cerebrale Ermüdbarkeit,
- Kataraktbildung,
- retinale Mikroaneurysmen,
- männliche Sexualfunktionsstörungen,
- Urämietoxinsymptomatik,
- Leberfunktionsstörungen und
- portale Hypertension;

50 das Gesamtarzneimittel ist eine Kombinationen aus Teilarzneimitteln, die zum Teil selbst Stoffkombinationen darstellen, und deren Einzelstoffauswahl strikt am pathogenetischen Kausalkonzept des L-Diabetes orientiert ist, zur Besserung der dort deklarierten pathophysiologischen Zustände; das Teilarzneimittel zur Verbesserung der im pathogenetischen Kausalkonzept des L-Diabetes bedeutsamen schwefelverbrauchenden Konjugationen besteht aus

- N-Acetylcystein,

oder aus einer Auswahl aus der nachfolgenden Substanzenliste, oder aus einer Kombination von N-Acetylcystein

und einer Auswahl aus der nachfolgenden Substanzenliste, wobei die Substanzenliste

- Glutathion,
- Taurin,
- L-Cystin,
- L-Methionin und
- S-Adenosylmethionin

enthält, und wobei das Teilarzneimittel gemäß Anspruch 1 kombiniert wird zusammen mit den Teilarzneimitteln
gemäß Anspruch 2, 3, 4, 5 und 6.

2. Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung des in Anspruch 1 deklarierten L-Diabetes und/oder der dort
deklarierten assoziierten Erkrankungen, wobei das Teilarzneimittel zur Verringerung der im pathogenetischen Kau-
salkonzept des L-Diabetes bedeutsamen Radikaleneffekte aus einer Auswahl aus der nachfolgenden Sub-
stanzenliste besteht, wobei die Substanzenliste

- Vitamin C,
- injizierbares Vitamin E-Präparat,
- β-Carotin,
- α-Liponsäure,
- Selen,
- Mangan,
- Rutosid,
- Hesperidin,
- Silibinin und
- Silymarin

enthält, und wobei das Teilarzneimittel gemäß Anspruch 2 kombiniert wird zusammen mit den Teilarzneimitteln
gemäß Anspruch 1, 3, 4, 5 und 6.

3. Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung des in Anspruch 1 deklarierten L-Diabetes und/oder der dort
deklarierten assoziierten Erkrankungen, wobei das Teilarzneimittel zur Verbesserung der im pathogenetischen Kausalkonzept des L-Diabetes bedeutsamen Minderversorgung mit Phospholipiden und Phospholipidkomponen-
ten aus

- Lecithin

besteht, oder aus einer Auswahl aus der nachfolgenden Substanzenliste, oder aus einer Kombination von Lecithin
und einer Auswahl aus der nachfolgenden Substanzenliste, wobei die Substanzenliste

- Kephalin,
- Phosphatidylinositol,
- Inositol,
- Cholin,
- Cholinorotat
- Cholinchlorid,
- Cholincitrat und
- Cholinhydrogentartrat

enthält, und wobei das Teilarzneimittel gemäß Anspruch 3 kombiniert wird zusammen mit den Teilarzneimitteln
gemäß Anspruch 1, 2, 4, 5 und 6.

4. Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung des in Anspruch 1 deklarierten L-Diabetes und/oder der dort
deklarierten assoziierten Erkrankungen, wobei das Teilarzneimittel zur Verbesserung der im pathogenetischen Kausalkonzept des L-Diabetes bedeutsamen Minderversorgung mit fettlöslichen Vitaminen und essentiellen Fett-
säuren aus möglichst vielen der Substanzen

- Vitamin A,

- Vitamin D,
- Omega-3-Fettsäuren und
- Omega-6-Fettsäuren

5 besteht, und wobei als Cholagogum zur Verbesserung der Fettresorption zusätzlich

- Extrakt aus Rhizoma Curcumae xanthorrhizae

10 gewählt werden kann, und wobei das Teilarzneimittel gemäß Anspruch 4 kombiniert wird zusammen mit den Teil-
artzneimitteln gemäß Anspruch 1, 2, 3, 5 und 6.

15 5. Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung des in Anspruch 1 deklarierten L-Diabetes und/oder der dort
deklarierten assoziierten Erkrankungen, wobei das Teilarzneimittel zur Verringerung der im pathogenetischen Kau-
salkonzept des L-Diabetes bedeutsamen Verluste an Vitaminen und Spurenelementen infolge bakterieller Über-
besiedlung des Dünndarms aus möglichst vielen der Substanzen

- injizierbares Vitamin B₁-Präparat,
- injizierbares Vitamin B₂-Präparat,
- injizierbares Vitamin B₆-Präparat,
- injizierbares Vitamin B₁₂-Präparat,
- injizierbares Folsäure-Präparat und
- Zn⁺⁺

25 besteht, und wobei das Teilarzneimittel gemäß Anspruch 5 kombiniert wird zusammen mit den Teilarzneimitteln
gemäß Anspruch 1, 2, 3, 4 und 6.

30 6. Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung des in Anspruch 1 deklarierten L-Diabetes und/oder der dort
deklarierten assoziierten Erkrankungen, wobei das Teilarzneimittel zur Verbesserung der im pathogenetischen
Kausalkonzept des L-Diabetes bedeutsamen entzündlich-atrophischen Dünndarmmukosa aus

- Dexpanthenol

35 besteht, und wobei das Teilarzneimittel gemäß Anspruch 6 kombiniert wird zusammen mit den Teilarzneimitteln
gemäß Anspruch 1, 2, 3, 4, und 5.

40 7. Zusammenstellung eines Gesamtarzneimittels, gebildet als Kombination aus den sechs gemäß Anspruch 1 bis
Anspruch 6 hergestellten Teilarzneimitteln, zum Zweck der Prophylaxe des L-Diabetes und/oder der Prophylaxe
assoziierter Erkrankungen.

45 8. Zusammenstellung eines Gesamtarzneimittels, gebildet als Kombination aus den sechs gemäß Anspruch 1 bis
Anspruch 6 hergestellten Teilarzneimitteln, zum Zweck der Prophylaxe und/oder Therapie von Alterungsvorgän-
gen, mit anderen Worten zum Zweck des Anti-Aging, da die Interpretation des L-Diabetes als vorgezogenem
Alterungsvorgang die Prozesse des Alterns mitumfaßt.

50 9. Zusammenstellung eines Gesamtarzneimittels wie in Anspruch 1 bis Anspruch 8 mit der Änderung, daß ein be-
liebiges der gemäß Anspruch 1 bis Anspruch 6 erstellten Teilarzneimittel nicht verwendet wird.

10. Zusammenstellung eines Gesamtarzneimittels wie in Anspruch 1 bis Anspruch 9 mit der Änderung, daß ergänzend
solche Arzneimittel hinzugefügt werden, die sich ebenfalls vom pathogenetischen Kausalkonzept des L-Diabetes
ableiten, das heißt die ausgewiesene pathophysiologische Zustände der L-Diabetes-Pathogenese bessern.



Europäisches **EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT**
Patentamt der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
 übereinkommens für das weitere Verfahren als
 europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung
 EP 04 02 6785

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	EP 0 768 043 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 16. April 1997 (1997-04-16) * Seite 19; Anspruch 1 *	1-10	A61P3/10 A61K31/195 A61K38/06 A61K31/185
X	US 2003/134851 A1 (BAXTER JEFFREY H ET AL) 17. Juli 2003 (2003-07-17) * Absatz [0071]; Beispiel 1 *	1-10	A61K31/10 A61K31/7076 A61K31/375 A61K31/355
X	WO 98/41113 A2 (SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A) 24. September 1998 (1998-09-24) * Ansprüche 1,4,5 *	1-10	A61K31/07 A61K31/095 A61K31/685 A61K31/593 A61K31/51
A	WO 03/024487 A1 (N.V. NUTRICIA) 27. März 2003 (2003-03-27) * Beispiel 1 *	1-10	A61K31/525 A61K31/4415 A61K31/714 A61K31/565
D,A	US 2003/078269 A1 (PEARSON DON C ET AL) 24. April 2003 (2003-04-24) * Anspruch 1 *	1-10	
		-/-	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)
			A61K A61P
UVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPÜ in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.			
Vollständig recherchierte Patentansprüche:			
Unvollständig recherchierte Patentansprüche:			
Nicht recherchierte Patentansprüche:			
Grund für die Beschränkung der Recherche:			
Siehe Ergänzungsblatt C			
2	Recherchenort Den Haag	Abschlußdatum der Recherche 26. Januar 2005	Prüfer Koch, J
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			



Europäisches
Patentamt

**EUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung
EP 04 02 6785

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200234 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 2002-292986 XP002315113 & CN 1 334 097 A (UNIV ANGLI CO LTD SHANGHAI JIAOTONG) 6. Februar 2002 (2002-02-06) * Zusammenfassung *</p> <p>-----</p>	1-22	
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.7)



Europäisches
Patentamt

**UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE
ERGÄNZUNGSBLATT C**

Nummer der Anmeldung
EP 04 02 6785

Obwohl sich die Ansprüche 2-10, und folglich auch der auf die Ansprüche 2-6 Bezug nehmende Anspruch 1, auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

Unvollständig recherchierte Ansprüche:
1-10

Grund für die Beschränkung der Recherche (nicht patentfähige Erfindung(en)):

Artikel 52 (4) EPÜ - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 04 02 6785

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

26-01-2005

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0768043	A2	16-04-1997	AT AU AU CA DE DE ES JP SG TW US	254467 T 703090 B2 6818896 A 2187394 A1 69630762 D1 69630762 T2 2211932 T3 9168374 A 45509 A1 423968 B 5776887 A		15-12-2003 18-03-1999 24-04-1997 17-04-1997 24-12-2003 23-09-2004 16-07-2004 30-06-1997 16-01-1998 01-03-2001 07-07-1998
US 2003134851	A1	17-07-2003	US US	2003099722 A1 2004081708 A1		29-05-2003 29-04-2004
WO 9841113	A2	24-09-1998	IT AT AU AU BR CA CN CZ DE DE DK EP ES HK HU IL JP NZ PL PT SI SK US	RM970155 A1 241916 T 726066 B2 6635398 A 9808348 A 2284909 A1 1250352 T 9903346 A3 69815323 D1 69815323 T2 971600 T3 0971600 A2 2201451 T3 1025483 A1 0002196 A2 131548 A 2001516219 T 337129 A 335649 A1 971600 T 971600 T1 128199 A3 6063820 A		21-09-1998 15-06-2003 26-10-2000 12-10-1998 23-05-2000 24-09-1998 12-04-2000 16-02-2000 10-07-2003 29-04-2004 29-09-2003 19-01-2000 16-03-2004 12-12-2003 28-10-2000 23-05-2002 25-09-2001 25-08-2000 08-05-2000 31-10-2003 31-10-2003 12-06-2000 16-05-2000
WO 03024487	A1	27-03-2003	CA EP	2459547 A1 1425043 A1		27-03-2003 09-06-2004
US 2003078269	A1	24-04-2003		KEINE		
CN 1334097	A	06-02-2002		KEINE		

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82